

ПРОГРАМА ПРОФІЛАКТИКИ АГ В УКРАЇНІ
ПРОГРАММА ПРОФИЛАКТИКИ АГ В УКРАИНЕ**АРТЕРИАЛЬНАЯ**
ГИПЕРТЕНЗИЯ

ВИННИК Н.И., КУЦЕНКО Л.А., КУЦЕНКО Н.Л., МАМОНТОВА Т.В., ГОРДИНСКАЯ И.Л.,
МИКИТЮК М.В., ШЛЫКОВА О.А., ВЕСНИНА Л.Э., КАЙДАШЕВ И.П.

Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ
развития патологии и фармакогенетики, кафедра внутренних болезней с уходом
за больными Высшего государственного учебного заведения Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПИОГЛИТАЗОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

За прошедшие десятилетия распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) стремительно растет как в большинстве стран, так и в Украине. Одним из возможных факторов риска развития ИБС является метаболический синдром (МС), который значительно повышает риск развития ИБС (риск составляет 2,13) [1–3]. Сочетание ИБС и МС широко распространено в повседневной клинической практике, причем такое состояние существенно утяжеляет клиническое течение и усложняет подходы к рациональной терапии, снижает эффективность современных методов лечения ИБС [4–6]. Поэтому актуальной проблемой современной медицины является разработка терапии ИБС, протекающей на фоне МС, поскольку требуется прицельное воздействие как на общие звенья патогенеза этих заболеваний, так и на специфические процессы в сердечно-сосудистой и иммунонейроэндокринной системах [7, 8].

Лечение и профилактика ИБС требуют обязательного воздействия на такие состояния, как ожирение, сахарный диабет (СД), дислипидемия и гипертензия, которые объединяют термином МС. Модификация этих состояний позволяет существенно снизить сердечно-сосудистые риски [9]. В настоящее время на основе данных последних клинических исследований (R. Totamaharaj et al., 2010) сформирован современный комплексный подход к лечению МС, включающий применение ацетилсалициловой кислоты, фибратов и статинов; диета и изменение образа жизни остаются краеугольными камнями [10].

Одним из перспективных направлений терапии ИБС на фоне МС является воздействие на системный воспалительный ответ и

связанные с ним гиперлипидемию и инсулинорезистентность. Сегодня в терапии для регуляции данных процессов достаточно успешно используют тиазолидиндионы — агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-γ (ППАР-γ). Наиболее эффективным и безопасным с точки зрения сердечно-сосудистых рисков является пиоглитазон [10]. В исследованиях PERISCOPE и PROactive было показано, что пиоглитазон снижает смертность, вызванную разными причинами, частоту нефатальных инфарктов миокарда и инсультов у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском микрососудистых осложнений [11]. По поводу же применения других тиазолидиндионов, а именно розиглитазона, особенно у больных с ИБС, продолжаются клинические исследования и дискуссии, связанные с возможными сердечно-сосудистыми рисками [12].

Поэтому целью данного исследования стало изучение особенностей клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии ИБС в сочетании с МС для улучшения результатов лечения.

Материалы и методы

В клиническом исследовании принимали участие 55 лиц обоих полов в возрасте 45–65 лет, которые страдали ИБС в сочетании с МС. Исследованные пациенты были рандомизированы на группу сравнения ($n = 27$) и группу наблюдения ($n = 28$). Исследование проводилось в период с 2008 по 2010 гг. на базе 1-й городской клинической больницы г. Полтавы и Научно-исследовательского института генетических и

иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Украинской медицинской стоматологической академии. Перед началом исследования было получено одобрение комиссии по биоэтике этого учреждения.

Диагноз ИБС у пациентов ставился согласно критериям ВОЗ, а МС — согласно модифицированным критериям Американской ассоциации кардиологов [13] и Международной диабетической ассоциации (IDF).

До включения в клиническое исследование все больные получали общепринятое лечение и проходили скрининговое обследование для верификации диагнозов ИБС и МС. После чего им назначали стандартный комплекс медикаментозной терапии: изосорбида динитрат 20 мг 2 раза в день, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день на ночь, амлодипин 10 мг 1 раз в день, бисопролол 2,5–5 мг 1 раз в день, аторвастатин 10 мг 1 раз в день утром. Общепринятое лечение больные принимали не менее месяца до достижения стабильных показателей.

Клиническое обследование и взятие образцов крови пациентов проводили в первый день исследования. После клинического и лабораторного исследования пациенты были рандомизированы: группа сравнения продолжала получать только стандартный комплекс терапии, а группе наблюдения в комплексную терапию был добавлен пиоглитазон в дозе 30 мг 1 раз в день (пиоглар, ранбакси). Повторное обследование выполнялось через 3 месяца. У больных оценивались антропометрические показатели — рост, вес, окружность талии, окружность бедер, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Все больные были обследованы общеклинически, что включало: общий анализ крови, мочи, анализ крови и мочи на глюкозу, биохимический анализ крови, общий холестерин, α -холестерин, триглицериды, β -липопротеиды, общие липиды, УЗИ почек, сердца, ЭКГ. Все методы были рутинными и направлены на верификацию и установление степени тяжести основного заболевания, а также выявление сопутствующей патологии.

Характер изменений течения ИБС оценивали по функциональному классу стенокардии напряжения, наличию экстрасистол, мерцательной аритмии, тяжести артериальной гипертензии, тяжести сердечной недостаточности.

Исследование изменений липидного обмена у пациентов проводилось биохимическими методами при помощи определения концен-

трации общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), общих липидов, триглицеридов, β -липопротеидов в сыворотке крови при помощи наборов реагентов («Био-Ла-Тест», Чехия).

Углеводный обмен исследовали при помощи определения концентрации глюкозы в крови пациентов. Концентрацию С-пептида определяли в сыворотке иммуноферментным методом (DRG, CIF). Уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке оценивали с помощью тест-систем Insulin Elisa (DRG, США).

Изучение иммунного и воспалительного ответа проводили путем определения следующих биомаркеров: концентрация церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке методом колориметрии [14], высокочувствительный С-реактивный белок (В-СРБ) определяли иммуноферментным методом с помощью тест-системы (DRG, США), а также количественный уровень ФНО- α определяли иммуноферментным методом при помощи набора реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи стандартной программы STATISTICA 6,0 (StatSoft, США) с расчетом среднего арифметического, среднеквадратического отклонения, вероятности полученных результатов Т-тестом для парно связанных и независимых величин (t). Для отдельных показателей достоверность отличий рассчитывали непараметрическими методами по Уилкоксоу и Манну — Уитни. Данные приведены в виде среднего стандартного отклонения, нижнего и верхнего квартилей.

Результаты и их обсуждение

На визите рандомизации пациенты проходили клиническое и лабораторное обследование и были разделены на группу сравнения, продолжавшую стандартную терапию, и группу наблюдения.

По уровню представленности в группах различных форм ИБС, составляющих МС, и сопутствующей патологии, группы не различались между собой за исключением наличия перенесенного инфаркта миокарда и гипертонической болезни III степени, частота которых была достоверно выше в группе сравнения (табл. 1).

Также не было выявлено различий по продолжительности заболевания ИБС и гипертонической болезнью.

После проведения рандомизации группа наблюдения начинала прием пиоглитазона на фоне стандартной терапии в течение 3 ме-

Таблица 1. Частота разных форм ИБС, составляющих МС, и сопутствующая патология у больных в группах наблюдения

Формы ИБС, составляющие МС, и сопутствующая патология		Группа сравнения (n = 27)		Группа наблюдения (n = 28)	
		К-во	%	К-во	%
Стенокардия напряжения	ФК II	17	62,96	20	71,43
	ФК III	10	37,04	8	28,57 p = 0,5074
Перенесенный инфаркт миокарда		10	37,04	0	0 p = 0,0004
Нарушения ритма мерцания предсердий		5	18,52	5	17,86 p = 0,9497
Нарушения ритма. Экстрасистолии		8	29,63	9	32,14 p = 0,841
Сердечная недостаточность	1-я степень	16	59,26	14	50,0
	2-я степень	11	40,74	14	50,0 p = 0,4945
Гипертоническая болезнь	II степень	17	62,96	27	96,43
	III степень	10	37,04	1	3,5 p = 0,0021
Сахарный диабет 2-го типа		1	3,70	3	10,71 p = 0,3259
Ожирение	1-я степень	17	62,96	13	46,43
	2-я степень	7	25,93	7	25,00
	3-я степень	3	11,11	8	28,57 p = 0,1353
Ревматизм		1	3,70	1	3,57 p = 0,9795
Полиартрит		2	7,41	0	0 p = 0,1476

сяцев, а группа сравнения продолжала прием стандартной терапии.

При анализе жалоб пациентов отмечено, что в процессе лечения пациенты обеих групп стали предъявлять достоверно меньше жалоб на боль, сократилась длительность болевых и ангинозных приступов, уменьшилось число таблеток нитроглицерина для купирования приступов (табл. 2). Причем в группе наблюдения эти показатели под действием пиоглитазона улучшались достоверно и по отношению к группе сравнения.

Также оценивали изменение уровней артериального давления и ЭКГ-синдромов (табл. 3). Группы сравнения и наблюдения исходно достоверно не различались между собой.

В процессе стандартной терапии отмечали нормализацию артериального давления (преимущественно систолического) и уменьшение частоты нарушений процессов реполяризации (p = 0,00468) (табл. 3).

Добавление к стандартной терапии пиоглитазона приводило к более выраженной норма-

лизации артериального давления, умеренному снижению систолической перегрузки левого желудочка и достоверному уменьшению частоты нарушений процессов реполяризации.

Таким образом, у пациентов с ИБС на фоне МС пиоглитазон не вызывал увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трехмесячного курса. Включение пиоглитазона в комплексную терапию таких пациентов приводило к снижению функционального класса стенокардии напряжения и класса сердечной недостаточности, уменьшению числа ангинозных приступов, дозы нитроглицерина для купирования приступов. Кроме того, среди больных, принимающих пиоглитазон, быстрее нормализовалось артериальное давление и уменьшилась частота ЭКГ-синдромов.

С учетом данных предыдущих исследований о необходимости дальнейшей оценки преимущества включения пиоглитазона в терапию МС и СД 2-го типа полученные нами данные подтверждают перспективность такого подхода [15]. Ранее отмечалось, что добавление пиогли-

Таблица 2. Анализ жалоб у больных в группах наблюдения до и после лечения с включением пиоглитазона

Жалобы		Группа сравнения (n = 27)		Группа наблюдения (n = 28)		Достоверность
		До лечения, к-во (%)	После лечения, к-во (%)	До лечения, к-во (%)	После лечения, к-во (%)	
Субъективная оценка боли в сердце	Умеренная боль	7 (25,93)	16 (59,26)	7 (25,0)	25 (89,29)	$p_1 = 0,937$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,00002$ $p_4 = 0,011$
	Выраженная боль	20 (74,07)	11 (40,74)	21 (75,0)	3 (10,71)	
Длительность болевого приступа	3–5 мин	0 (0,0)	2 (7,41)	0 (0,0)	15 (53,57)	$p_1 = 0,651$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,00002$ $p_4 = 0,00005$
	5–7 мин	4 (14,81)	7 (25,93)	2 (7,14)	8 (28,57)	
	7–10 мин	6 (22,22)	9 (33,33)	12 (42,86)	3 (10,71)	
	9–11 мин	1 (3,70)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	10–15 мин	16 (59,26)	9 (33,33)	14 (50,0)	2 (7,14)	
Общая слабость		18 (66,67)	11 (40,74)	20 (71,43)	12 (42,86)	$p_1 = 0,70502$ $p_2 = 0,00815$ $p_3 = 0,00468$ $p_4 = 0,87475$
Ощущение онемения ног		12 (44,44)	10 (37,04)	14 (50,0)	9 (32,14)	$p_1 = 0,68269$ $p_2 = 0,15730$ $p_3 = 0,02535$ $p_4 = 0,70535$
Частота ангинозных приступов	0–1 раз	0 (0,0)	4 (14,81)	0 (0,0)	9 (32,14)	$p_1 = 0,893$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,00001$ $p_4 = 0,002$
	1–2 раза	6 (22,22)	5 (18,52)	2 (7,14)	11 (39,29)	
	2–3 раза	7 (25,93)	9 (33,33)	13 (46,43)	7 (25,0)	
	3–4 раза	10 (37,04)	8 (29,63)	12 (42,86)	1 (3,57)	
	4–5 раз	4 (14,81)	1 (3,70)	1 (3,57)	0 (0,0)	
Количество таблеток нитроглицерина	1–2 табл.	1 (3,70)	4 (14,81)	0 (0,0)	18 (64,29)	$p_1 = 0,670$ $p_2 = 0,0003$ $p_3 = 0,000$ $p_4 = 0,00001$
	2–3 табл.	7 (25,93)	8 (29,63)	7 (25,0)	9 (32,14)	
	3–4 табл.	9 (33,33)	9 (33,33)	13 (46,43)	0 (0,0)	
	4–5 табл.	6 (22,22)	6 (22,22)	8 (28,57)	1 (3,57)	
	5–6 табл.	4 (14,81)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ощущение недостатка воздуха		23 (85,19)	16 (59,26)	22 (78,57)	10 (35,71)	$p_1 = 0,52873$ $p_2 = 0,00815$ $p_3 = 0,00053$ $p_4 = 0,08319$
Задышка		12 (44,44)	7 (25,93)	10 (35,71)	2 (7,14)	$p_1 = 0,51269$ $p_2 = 0,02535$ $p_3 = 0,00468$ $p_4 = 0,06215$
Головокружение		15 (55,56)	10 (37,04)	17 (60,71)	10 (35,71)	$p_1 = 0,70083$ $p_2 = 0,02535$ $p_3 = 0,00815$ $p_4 = 0,91954$
Головная боль		18 (66,67)	10 (37,04)	23 (82,14)	10 (35,71)	$p_1 = 0,19184$ $p_2 = 0,00468$ $p_3 = 0,00031$ $p_4 = 0,91954$
Отеки ног	Отсутствуют	1 (3,70)	4 (14,81)	0 (0,0)	6 (21,43)	$p_1 = 0,95693$ $p_2 = 0,00815$ $p_3 = 0,00157$ $p_4 = 0,75870$
	Пастозность ног	12 (44,44)	12 (44,44)	12 (42,86)	8 (28,57)	
	Отеки стоп	6 (22,22)	4 (14,81)	11 (39,29)	11 (39,29)	
	Отеки голени	8 (29,63)	7 (25,93)	5 (17,86)	3 (10,71)	

Примечания: тут и в табл. 3, 4, 5: p_1 — сравнение до лечения группы сравнения с группой наблюдения; p_2 — сравнение до и после лечения в группе сравнения; p_3 — сравнение до и после лечения в группе наблюдения; p_4 — сравнение после лечения группы сравнения с группой наблюдения.

Таблица 3. Анализ объективного обследования больных ИБС на фоне МС в группах наблюдения до и после лечения с включением пиоглитазона

Данные объективного обследования	Группа сравнения (n = 27)		Группа наблюдения (n = 28)		Достоверность
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Уровень систолического артериального давления (M ± σ, 25/75 перцентиль)	176,48 ± 7,3 (170/180)	157,78 ± 7,89 (150/160)	177,50 ± 7,88 (170/180)	143,21 ± 7,10 (140/150)	p ₁ = 0,87027 p ₂ = 0,0 p ₃ = 0,0 p ₄ = 0,0
Уровень диастолического артериального давления (M ± σ, 25/75 перцентиль)	95,93 ± 3,68 (95/100)	90,74 ± 4,09 (90/90)	97,86 ± 4,99 (95/100)	85,18 ± 4,61 (80/90)	p ₁ = 0,11605 p ₂ = 0,0 p ₃ = 0,0 p ₄ = 0,00009
ЭКГ: ишемические изменения миокарда, к-во (%)	8 (29,63)	7 (25,93)	7 (25,00)	4 (14,29)	p ₁ = 0,70255 p ₂ = 0,31731 p ₃ = 0,08326 p ₄ = 0,28505
ЭКГ: систолическая перегрузка левого желудочка, к-во (%)	26 (96,30)	26 (96,30)	23 (82,14)	21 (75,00)	p ₁ = 0,09535 p ₂ = 1,00000 p ₃ = 0,15730 p ₄ = 0,02648
ЭКГ: нарушения процессов реполяризации, к-во (%)	18 (66,67)	10 (37,04)	19 (67,86)	9 (32,14)	p ₁ = 0,92574 p ₂ = 0,00468 p ₃ = 0,00157 p ₄ = 0,70535

тазона у больных СД 2-го типа на метформине вызывает выраженное снижение артериального давления, не приводящее к компенсаторной тахикардии [16].

На следующем этапе были изучены показатели, характеризующие уровень системного воспаления, присущего ИБС и МС, такие как церулоплазмин, В-СРБ и ФНО-α (табл. 4). Как показали проведенные исследования, пациенты обеих групп имели в целом повышенные значения всех биомаркеров, за исключением В-СРБ в группе, получавшей стандартную терапию

(верхний квартиль превышал показатели нормы). Показатели концентрации ЦП и В-СРБ в группе наблюдения достоверно превышали показатели группы сравнения.

В ходе трехмесячной стандартной терапии было выявлено достоверное снижение сывороточной концентрации В-СРБ (p = 0,00095), другие показатели изменялись недостоверно. В группе пациентов, принимавших пиоглитазон, отмечено достоверное снижение уровня системного воспаления по показателям всех биомаркеров. Более того, снижение уровня

Таблица 4. Показатели воспаления в группах наблюдения больных с ИБС на фоне МС до и после лечения (M ± σ, 25/75 перцентиль)

Показатель, (единицы измерения и нормальные значения)	Пациенты, получавшие				Достоверность
	традиционную терапию (n = 27)		терапию с включением пиоглитазона (n = 28)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Церулоплазмин, 261,58–371,28 мг/л	389,74 ± 87,80, 355,42/424,14	415,46 ± 96,11, 341,19/458,75	438,46 ± 92,12, 381,88/507,48	352,37 ± 73,74, 299,1675/416,56	p ₁ = 0,02801 p ₂ = 0,59712 p ₃ = 0,00011 p ₄ = 0,01241
Высокочувствительный С-реактивный белок, 0,068–8,2 мг/л	5,51 ± 3,97, 1,5/9,7	1,83 ± 2,60, 0,5/1,6	7,55 ± 3,16, 4,400/10,075	2,75 ± 2,48, 1,175/3,275	p ₁ = 0,04328 p ₂ = 0,00095 p ₃ = 0,00001 p ₄ = 0,00717
Фактор некроза опухолей α, не более 2,5 пг/мл	4,17 ± 6,32, 1,90/3,70	2,94 ± 1,27, 2,2/3,9	4,22 ± 3,91, 2,125/4,025	1,89 ± 1,33, 1,025/2,200	p ₁ = 0,14008 p ₂ = 0,99041 p ₃ = 0,00378 p ₄ = 0,00229

биомаркеров было достоверно не только внутри группы, но и с группой сравнения.

Важным определяющим фактором развития ИБС, МС и атеросклероза является нарушение липидного обмена. В группах пациентов до лечения показатели общего холестерина, холестерина ЛПВП, β -липопротеидов, триглицеридов и общих липидов были изменены незначительно (за исключением триглицеридов в группе наблюдения, верхний квартиль превышал норму приблизительно в 1,6 раза) (табл. 5).

В группе сравнения за период лечения не наблюдалось улучшения показателей липидного

обмена, более того, уровень общего холестерина и общих липидов достоверно, но незначительно ухудшался. В группе клинического наблюдения отмечена положительная динамика таких показателей, как общий холестерин, β -липопротеиды, триглицериды и общие липиды. При этом хотя группы изначально отличались по более высоким уровням триглицеридов и общих липидов, применение пиоглитазона снизило эти показатели по отношению группы сравнения ($p = 0,00320$ и $p = 0,00014$ соответственно).

Важнейшим фактором патогенеза МС является состояние инсулинорезистентности,

Таблица 5. Показатели липидного обмена и инсулинорезистентности в группах наблюдения больных с ИБС на фоне МС до и после лечения ($M \pm \sigma$, 25/75 перцентиль)

Показатель, едини- цы измерения	Пациенты, получавшие				Достоверность
	традиционную терапию (n = 27)		терапию с включением пиоглитазона (n = 28)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Общий холестерин, 4,65–6,46 ммоль/л	6,01 ± 1,49, 4,48/7,24	6,35 ± 2,11, 5,15/7,14	6,50 ± 1,56, 5,475/7,175	5,14 ± 1,14, 4,20/5,84	p ₁ = 0,35883 p ₂ = 0,00273 p ₃ = 0,00022 p ₄ = 0,00273
Триглицериды, 0,45–1,86 ммоль/л	1,77 ± 0,90, 0,96/2,36	1,98 ± 0,79, 1,41/2,70	2,34 ± 1,10, 1,430/3,075	1,38 ± 0,80, 0,8175/1,6200	p ₁ = 0,03682 p ₂ = 0,12407 p ₃ = 0,00004 p ₄ = 0,00320
Холестерин ЛПВП, 0,9–1,9 ммоль/л	1,68 ± 0,45, 1,34/2,08	1,50 ± 0,36, 1,33/1,73	1,55 ± 0,40, 1,25/1,88	1,57 ± 0,37, 1,300/1,925	p ₁ = 0,22850 p ₂ = 0,39364 p ₃ = 0,69022 p ₄ = 0,91282
β-липопротеиды, до 3,4 г/л	2,19 ± 0,58, 1,78/2,50	2,21 ± 0,97, 1,55/2,79	2,54 ± 0,85, 1,74/3,32	1,78 ± 0,69, 1,4725/1,8700	p ₁ = 0,20359 p ₂ = 0,57234 p ₃ = 0,00011 p ₄ = 0,04882
Общие липиды, 4–8 г/л	5,65 ± 1,70, 4,4/6,9	6,94 ± 2,58, 5,2/8,6	6,63 ± 1,77, 5,2/8,0	4,83 ± 1,43, 3,8/5,4	p ₁ = 0,04326 p ₂ = 0,00821 p ₃ = 0,00001 p ₄ = 0,00014
Иммунореактивный инсулин, 2–25 мклЕд/мл	11,39 ± 5,82, 7,31/15,60	16,16 ± 9,98, 10,9/17,9	18,68 ± 10,29, 11,895/24,170	10,86 ± 4,19, 7,475/13,350	p ₁ = 0,00399 p ₂ = 0,09004 p ₃ = 0,00038 p ₄ = 0,01605
С-пептид, 0,5–3,2 нг/мл	6,10 ± 3,55, 3,975/8,125	7,54 ± 3,50, 5,00/8,40	7,77 ± 4,83, 4,6/10,7	6,39 ± 3,36, 4,050/9,075	p ₁ = 0,18814 p ₂ = 0,10126 p ₃ = 0,27432 p ₄ = 0,13170
Глюкоза крови, 4,2–6,1 ммоль/л	5,95 ± 2,30, 5,2/6,3	6,53 ± 1,25, 5,8/7,1	6,47 ± 2,10, 5,125/7,15	5,76 ± 1,56, 5,025/6,075	p ₁ = 0,52749 p ₂ = 0,01106 p ₃ = 0,11819 p ₄ = 0,00210
Индекс НОМА	3,07 ± 1,84, 1,7/4,57	4,76 ± 3,11, 2,51/5,96	5,67 ± 3,93, 2,81/7,92	2,98 ± 1,91, 1,77/3,56	p ₁ = 0,00862 p ₂ = 0,05769 p ₃ = 0,00054 p ₄ = 0,00591

характеризующееся гиперинсулинемией, повышением уровней С-пептида и глюкозы натощак. Данные о концентрации этих веществ у пациентов, находившихся под наблюдением, представлены в табл. 5. Как видно из представленных данных, группы сравнения и наблюдения не различались по уровню глюкозы и С-пептида в сыворотке крови, но уровень инсулина в группе наблюдения был достоверно выше — $11,39 \pm 5,82$ мкЕд/мл и $18,68 \pm 10,29$ ($p = 0,00399$). В процессе стандартной терапии наблюдалось дальнейшее ухудшение показателей углеводного обмена, уровень глюкозы крови достоверно увеличивается с $5,95 \pm 1,30$ до $6,53 \pm 1,25$ ммоль/л ($p = 0,01106$). В группе наблюдения, пациенты которой принимали пиоглитазон, отмечалось снижение концентрации иммунореактивного инсулина ($p = 0,00038$) при недостоверном снижении уровней С-пептида и глюкозы крови.

Таким образом, пациенты с ИБС, протекавшей на фоне МС, в условиях предварительной стандартной терапии имели повышенную массу тела, увеличенные окружности талии и бедер, повышенные индексы массы тела и соотношение окружности талии к окружности бедер. У этих пациентов отмечалось повышение концентрации биомаркеров воспаления (ЦП, В-СРБ, ФНО- α) разной степени. Показатели липидного обмена в группах до лечения были изменены незначительно, что мы объясняем эффектом предварительной стандартной терапии с включением аторвастатина. Кроме того, отмечалось повышение концентрации инсулина, С-пептида и глюкозы крови. В целом все обнаруженные изменения лабораторных показателей были характерны для МС [17, 18].

Трехмесячная стандартная терапия, включающая антиагрегант, нитрат, бета-блокатор и статин, не приводила к дальнейшим прогрессивным улучшениям антропометрических показателей, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности, однако способствовала снижению концентрации В-СРБ. Снижение уровня В-СРБ может быть связано с плеiotропными эффектами аторвастатина, среди которых системное противовоспалительное действие [19, 20].

Добавление к стандартной терапии пациентов с ИБС и МС пиоглитазона приводило к незначительным достоверным снижениям показателей массы тела, ИМТ, окружностей бедер и талии, их отношения. Для сравнения: в группе наблюдения, получавшей пиоглитазон,

отмечалось достоверное снижение концентрации церулоплазмينا, В-СРБ и ФНО- α . Также под действием препарата снижались концентрации в сыворотке крови триглицеридов, β -липопротеидов, общего холестерина и общих липидов, причем не только по сравнению с исходными показателями этих пациентов до лечения, но и с показателями группы сравнения после стандартной терапии. Назначение пиоглитазона эффективно воздействовало на процессы, связанные с инсулинорезистентностью, значительно снижались концентрация иммунореактивного инсулина и достоверно — уровень глюкозы в крови, что свидетельствовало об уменьшении степени выраженности инсулинорезистентности.

Полученные нами результаты хорошо согласуются с данными экспериментальных исследований о кардиопротекторном действии пиоглитазона, определяющемся его способностью блокировать активацию NF-kB, проявляющемся в снижении секреции провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 β , ФНО- α [21].

Ранее нами было обосновано использование концентрации церулоплазмينا в качестве маркера системного воспаления при МС [22]. Полученные результаты свидетельствуют, что этот показатель также может быть применен для контроля за эффективностью лечения МС в сочетании с ИБС.

Обнаруженные нами достоверные изменения липидного обмена под действием пиоглитазона у пациентов с ИБС и МС соответствуют данным метаанализа, проведенного на 3092 пациентах с плохо контролируемым СД 2-го типа, который показал достаточно разнонаправленные изменения таких показателей, как общий холестерин, триглицериды, в отличие от холестерина ЛПВП, который не имел тенденций к изменению [23].

Снижение уровня инсулинорезистентности у пациентов с ИБС и МС под действием пиоглитазона подтверждается данными литературы [24].

Таким образом, применение пиоглитазона в комплексной терапии больных с ИБС и МС снижает уровень системного воспаления, липидного обмена и существенно редуцирует инсулинорезистентность. Включение пиоглитазона в комплексную терапию пациентов с ИБС (стенокардия напряжения) на фоне МС не приводит к возрастанию сердечно-сосудистых рисков и улучшает клиническое течение заболеваний, повышает эффективность стандарт-

ной терапії ІБС. Проведенне дослідження дозволяє рекомендувати включення піоглітазона в комплексну терапію ІБС і МС.

Список литературы

1. Farias D.R., Pereira A.F., Rosa G. Metabolic syndrome in coronary artery and occlusive vascular disease: a systematic review // *Arg. Bras. Cardiol.* — 2010. — Vol. 94(6). — P. 150-178.
2. Butler J., Mooyaart E.A., Dannemann N., Bamberg F., Shapiro M.D., Ferencik M., Brady T.J., Hoffmann U. Relation of the metabolic syndrome to quantity of coronary atherosclerotic plaque // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — 101(8). — P. 1127-1130.
3. Qasim A., Mehta N.N., Tadesse M.G., Wolfe M.L., Rhodes T., Girman C., Reilly M.P. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — 52(3). — P. 231-236.
4. Anselmino M., Malmberg K., Ryden L., Ohryk J. A gluco-metabolic risk index with cardiovascular risk stratification potential in patients with coronary artery disease // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2009. — 6(2). — P. 62-70.
5. Ozyazicioglu A., Yalcinskaya S., Vural A.H., Yumun G., Bozkurt O. Effects of metabolic syndrome on early mortality and morbidity in coronary artery bypass graft patients // *J. Int. Med. Res.* — 2010. — 38(1). — P. 202-207.
6. Konstantinou D.M., Chatzizisis Y.S., Louridas G.E., Giannoglou G.D. Metabolic syndrome and angiographic coronary artery disease prevalence in association with Framingham risk score // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* — 2010. — 8(3). — P. 201-208.
7. Gordon D.J., Savage P.J., Smith S.C. Jr et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American heart association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary // *Cardiol. Review.* — 2005. — Vol. 13(6). — P. 322-327.
8. Augoustides J.G., Ramakrishna H. Recent advances in the management of coronary artery disease: highlights from the literature // *J. Cardiothorac. Anest.* — 2009. — Vol. 23(2). — P. 259-265.
9. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2010. — Vol. 9(6). — P. 635-656.
10. Juulink D.N., Gomes T., Lipscombe L.L. et al. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study // *BMJ.* — 2009. — 339. — b2942. doi: 10.1136/bmj. b2942.
11. Betteridge D.J. CHICAGO, PERISCOPE and PROactive: CV risk modification in diabetes with pioglitazone // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 23(6). — P. 675-679.
12. Erdmann E., Charbonell B., Wilcox P. Thiazolidindiones and cardiovascular risk — a question of balance // *Curr. Cardiol. Rev.* — 2009. — Vol. 5(3). — P. 155-165.
13. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr, Cleeman J. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / American Heart Association conference on scientific issues related to definition // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 433-438.
14. Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. та ін. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Під ред. І.П. Кайдашева. — Полтава: Полімет, 2003. — 320 с.
15. Clar C., Royle P., Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *Plos ONE.* — 2009. — Vol. 4(7). — e6112. doi:10.1371/journal.pone.006112.
16. Hettihewa L.M., Jayasighe S.S., Imendra K.G., Weeraratna T.P. Correlation between changes of blood pressure with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus with 4 weeks of pioglitazone therapy // *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* — 2008. — Vol. 28(1). — P. 26-30.
17. Генделека Г.Ф. Введение в превентивную диabetологию. Профилактика сахарного диабета 2-го типа и его осложнений: Руководство для врачей. — Одесса: ВМБ, 2008. — 286 с.
18. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw I. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 1059-1062.
19. Gupta A., Badyal D.K., Khosla P.P. et al. Effect of atorvastatin on hs-CRP in acute coronary syndrome // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — 66(3). — P. 411-413.
20. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., Rifai N., Rose L.M., McCabe C.H., Pfeffer M.A., Braunwald E. C-reactive protein levels and outcome after statin therapy // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 20-28.
21. Guan Z., Lin G., Zhang J. et al. Cardioprotective effects of peroxisome proliferator activated receptor γ activators on acute myocarditis: anti-inflammatory actions associated with nuclear factor κ B blockade // *Heart.* — 2005. — Vol. 91(9). — P. 1203-1208.
22. Кайдашев І.П., Куценко Л.О., Шликова О.А., Беркало Л.В., Солохіна І.Л. Вивчення поширеності Pro12Ala поліморфізму гена ППАР- γ 2 в українській популяції з симптомами метаболічного синдрому // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2008. — № 1(13). — С. 23-26.
23. Clar C., Poyle P., Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing Regimens in Type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *PloS ONE.* — 2009. — 4(7). — e6112. doi: 10.1371/journal.pone.0006112.
24. Gupta A.K., Smith S.R., Greenway F.L., Bray G.A. Pioglitazone treatment in type 2 diabetes mellitus when combined with portion control diet modifies the metabolic syndrome // *Diabetes Obes. Metab.* — 2009. — Vol. 11(4). — P. 330-337.

Получено 07.02.11 □